Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

ZUR BEDEUTUNG DER IMMUNGLOBULINTHERAPIE BEI GROSSEN EINGRIFFEN IN DER BAUCHCHIRURGIE

UNTERSUCHUNGEN AM KRANKENGUT DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK TÜBINGEN 1974-1977

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

HELMUT LORBER
aus Öhringen

1984

LIBRARY
LUCKNOW

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

ZUR BEDEUTUNG DER IMMUNGLOBULINTHERAPIE BEI GROSSEN EINGRIFFEN IN DER BAUCHCHIRURGIE

UNTERSUCHUNGEN AM KRANKENGUT DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK TÜBINGEN 1974-1977

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

HELMUT LORBER
aus Öhringen

1984

Prof. Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Priv.Doz. Dr. W. Heitland
2. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Kieninger

MEINER MUTTER

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Kurzer historischer Rückblick	1
Wirkungsweise des zellulären Immunsystems	2
Wirkungsweise der humoralen Antikörper	5
Ergebnisse	7
Magenperforation und Perforation des Duodenums	7
Dickdarmperforationen	10
Gastrektomie	13
Rektumresektion und Rektumexstirpation	16
Chron. entzündliche Erkrankungen des Dünn- und Dickdarms (Morbus Crohn)	18
Diskussion	20
Zusammenfassung	36
Literaturverzeichnis	38
Lebenslauf	42

I. Einleitung

Empirische Beobachtungen im frühen Altertum führten zur Erkenntnis, daß jene Menschen, die Seuchen wie Pest, Pocken und andere Infektionskrankheiten überlebten, vor einem neuerlichen Befall mit der gleichen Krankheit geschützt waren. Es ist heute nachgewiesen, daß bereits im alten China und Indien erste Impfungen zum Schutz gegen Pockengefahr durch Einbringen lebender Organismen aus frischen Pusteln von Pockenkranken durchgeführt wurden. In den nachfolgenden Jahrzehnten des 14. Jahrhunderts verlor das damalige Mitteleuropa einen bedeutenden Teil seiner Bevölkerung durch die Pest. Edward Jenner gelang es 1796 zum erstenmal durch Einimpfen von Kuhpockenlymphe in eine Hautwunde Unempfänglichkeit gegen den Pockenerreger zu erzielen. Louis Pasteur schaffte 1882 mit seiner Beobachtung, daß gealterte Kulturen von Cholerabazillen nicht mehr in der Lage waren, Cholera auszulösen, mit der daraus erfolgten Entwicklung von Impfstoffen aus abgeschwächten Mikroorganismen, die entscheidende Voraussetzung sowohl zur Entwicklung von Impfstoffen, als auch zum Verständnis der Immunität, die Feiung gegen Krankheitserreger. 1890 gelang es Emil von Behring Antikörper gegen das Diphterietoxin zu gewinnen. Diese Entdeckungen waren der entscheidende Schritt zur wissenschaftlichen Immunologie und zur Entwicklung von prophylaktischen und therapeutischen Antikörperpräparaten.

Die unspezifische Resistenz des Wirtsorganismus gegen das Eindringen von Krankheitserregern oder artfremden Substanzen ist durch ein vielschichtiges System gesichert. Der für das Überleben des Organismus notwendige äußere Schutzwall wird durch eine Vielzahl aufeinander abgestimmter

Mechanismen ergänzt. Wenn beispielsweise Mikroorganismen die Schleimhäute befallen, können sie durch Leukozyten fagozytiert und über die regionalen Lymphbahnen in die Lymphknoten befördert werden. Die Lymphknoten stellen eine weitere Barriere dar, um die Ausbreitung der Bakterien über das Blutsystem zu verhindern. Heute weiß man, daß dem Körper zwei immunologische Abwehrmechanismen zur Verfügung stehen.

Diese sind zum einen humorale, unspezifsch-antimikrobielle Stoffe. Bei diesen Stoffen unterscheidet man Polypeptide, Betalysin, Lysozym, Properdin, wohl auch Transferin sowie C-reaktives Protein, Interferon und Komplement.

Die erste Entdeckung dieser Substanzen geht 1922 auf Fleming zurück, der ein basisches Enzym (Lysozym) beobachtet hatte, das in der Lage war gram-positive Mikroorganismen zu lysieren.

Ein zweites System der immunologischen Abwehr stellen zelluläre Komponenten dar. So sind zum Beispiel neutrophile Granulozyten, Monozyten und Makrophagen in der Lage, Mikroorganismen, partikuläre Fremdstoffe und Eiweißabbauprodukte in der Körperflüssigkeit oder in den Gewebsverbänden zu fagozytieren und damit unschädlich zu machen. Dieses Zellsystem findet sich beispielsweise in den Blutsinusoiden der Leber als Kupffer'sche Sternzellen, im Bindegewebe und in der Milz als Histiozyten sowie in der Lunge als Alveolarmakrophagen. Außerdem sind im Peritoneum und im Pleuraraum große Mengen an Makrophagen anzutreffen. Der Mechanismus der intrazellulären Abtötung von Bakterien bzw. die Eliminierung von Fremdstoffen durch Phagozyten verläuft in verschiedenen Phasen ab, deren genaue Auflistung den Rahmen dieser Einleitung sprengen würde.

Zu den unspezifischen Abwehrmechanismen des Körpers gehört die Entzündung. Diese Form der Gewebsreaktion wird einerseits durch toxischwelkende Substanzen und Stoffwechselprodukte der Mikroorganismen hervorgerufen. Die Entzündung ist mit einem komplexen Zusammenspiel von zellulären Reaktionen mit humoral löslichen Komponenten, wie zum Beispiel lysosomalen Enzymen, basischen Proteinen, C-reaktivem Protein, Interferon, spezifischen Antikörpern, Komplementfaktoren und durch Veränderung des kolloidosmotischen Drucks ein wesentlicher Faktor sowohl einer unspezifischen als auch einer spezifischen Infektimmunität.

Von entscheidender Bedeutung für das Überleben von Mensch und Tier ist die Fähigkeit, eine große Anzahl von Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten sowie andere Fremdstoffe, Toxine oder Zerfallsprodukte auch gezielt abzuwehren. Dazu ist die Fähigkeit zur spezifischen Immunreaktion besonders wichtig. Diese spezifische Immunität wird mit einem besonderen Schutzwalll gleichgesetzt, dem Mikroorganismen oder Toxine zum Opfer fallen, die die unspezifische körpereigene Abwehr durchbrechen oder umgehen. Diese spezifische Immunität muß der Körper jedoch im Laufe des Lebens erwerben, das heißt der Organismus besitzt die spezifische Immunität gegen verschiedene Infektionen, wie z.B. Masern, Keuchhusten oder Typhus nur dann, wenn er sie bereits einmal erfolgreich abgewehrt hat. Der Zeitraum, der zwischen dem ersten Eindringen eines Infekterregers oder Toxins bis zur Ausbildung einer tragfähigen spezifischen Immunität notwendig ist, stellt für viele Patienten durch die naturbedingte Lücke in der Immunabwehr eine besondere Gefahr dar. Gerade bei schwerkranken

Patienten wird hier durch eine rechtzeitige, ausreichend passive Immunisierung mit Antikörperpräparaten die Chance auf ein erfolgreich therapeutisches Konzept gesehen.

Zum besseren Verständnis der möglichen Therapie mit Immunglobulinen heute sollen im weiteren kurz die funktionell morphologischen Elemente der spezifischen Immunität besprochen werden.

Wesentliche zelluläre Elemente in diesem System sind die Lymphozyten. Dies sind zum einen die vom Thymus gebildeten T-Lymphozyten. Eine zweite Zellklasse bilden die B-Lymphozyten, als deren Produzent das Knochenmark sowie Payer'sche Platten der Submukosa des Ileums diskutiert werden. Die Trizellen haben verschiedene Funktionen. So sind sie zum einen an der Bildung von Antikörpern gegen T-zellabhängige Immunogene durch B-Zellen beteiligt, zum zweiten können sie direkt zytotoxisch weken, das heißt Fremdzellen abtöten und im weiteren ist bekannt, daß T-Zellen unterschiedliche Mediatoren sezernieren können. Darüberhinaus werden von den epithelialen Anteilen im Thymus humorale Faktoren erzeugt, die immunregulierende Funktionen haben sollen und unter der Bezeichnung Polypeptidhormone laufen. Eine besondere Bedeutung im immunologischen Regulationsmechanismus kommt der Milz zu. Sie ist Reifungsstätte von Lymphozyten und Produzent verschiedener Schutzstoffe. In der Milz kommen Makrophagen vor, die bei Beladung mit eindringenden Antigenen mit T- und B-Zellen in Wechselwirkung treten. Eine weitere Möglichkeit der immunologischen Abwehr ist den Lymphknoten eigen, die zur Phagozytose von Makrophagen in der Lage sind.
Zusätzlich zu den bereits beschriebenen zytotoxischen T-Lymphozyten und T-Zellen, die unterschiedliche Mediatoren ausschütten können, existieren Lymphozyten, die

aufgrund ihrer Oberflächenrezeptoren weder den T-Zellen, noch den B-Zellen zuzuordnen sind.
Für den Einsatz humoraler Antikörper, wie sie mit den modernen Immunglobulinen zur Verfügung stehen, ist das Verständnis der humoralen Antikörper besonders wichtig. Für ihre Produktion entscheidend wichtig sind B-Lymphozyten und den sich aus diesen Zellen entwickelnden Plasmazellen, gegebenenfalls unter Mithilfe von bestimmten T-Zellen.
Die Bildung solcher Antikörper, die sich vorwiegend im Blutplasma, jedoch auch extravaskulär in den verschiedenen Körperflüssigkeiten finden, erfolgt nach vorausgegangenem Anstoß durch ein Immunogen. Bei elektrophoretischer Auftrennung sind die Antikörper in der Gamma-Globulinfraktion zu finden. Ihre Synthese ist eng mit dem zellulären Proteinstoffwechsel verknüpft. Darum ist die Fähigkeit des Organismus zur Antikörpersynthese und damit zur Immunreaktion entscheidend vom Ernährungszustand, vom Alter des Patienten, von seinem Eiweißmetabolismus sowie von der Zufuhr bestimmter Aminosäuren mit der Nahrung und vom Angebot an Vitaminen und Mineralien abhängig.
Unter den Immunglobulinen unterscheiden sich einige durch ihre Spezifität, aber auch durch ihre unterschiedlichen physikalischen und biologischen Eigenschaften. Man kennt heute Immunglobuline der Gruppe IgG, IgA, IgN, IgD und IgI. Von besonderer Bedeutung sind vor allem die Antikörperklasse IgG, weniger IgA und IgN.

Die Erkenntnisse der modernen Immunologie werden heute therapeutisch zum einen durch aktive Immunisierung gegen eine Reihe von parasitären Erkrankungen Rechnung getragen. Solange es jedoch nicht gegen alle Erkrankungen prophylaktische Maßnahmen gibt und von den vorhandenen nicht ausreichend Gebrauch gemacht wird, sind passive Immunisierungen von größter Bedeutung. So sind zum Beispiel Menschen

mit Antikörpermangelsyndrom auf die Substitution mit Antikörperpräparaten angewiesen, aber auch für die Tetanus- und Tollwutsimultanprophylaxe im Verletzungsfall stellen diese Substanzen eine entscheidende Hilfe dar.
Für den Chirurgen zeichnet sich nun im Verlauf der letzten Jahre eine zunehmende Bedeutung der passiven Immunisierung durch Immunglobuline ab. Die Zahl der großen und riskanten Eingriffe an einem ungünstigen Krankengut durch zunehmendes Alter und bei durch fortgeschrittenes Tumorleiden geschwächten Patienten hat heute auch bei vielen Patienten aus vitalen Indikationen die Operation zur Pflicht gemacht, die durch ihre Grundkrankheit besonders für eine Schwächung ihres immunologischen Abwehrsystems prädestiniert sind (2, 3, 9, 10, 16, 18, 25, 30).

Der erste Einsatz der Humanimmunglobuline reicht etwa 35 Jahre zurück. Dem Einsatz dieser ersten Generation - zur intramuskulär anwendbarer - Immunglobuline waren durch erhebliche Nebenwirkungen (1, 21) und durch die begrenzte Volumenkapazität der intramuskulären Verabreichung enge Grenzen gesetzt, die im weiteren zur Entwicklung intravenös anwendbarer Immunglobuline geführt hat (22, 26).
Der Einsatz dieser sehr teuren Substanzen beim ausgewählten, besonders gefährdeten Patienten scheint aber nur dann gerechtfertigt, wenn zum einen ihr Wirkungsnachweis erbracht werden kann, zum zweiten durch empirische Untersuchung in Korrelation zu labortechnischer Bestimmung des jeweiligen Gammaglobulinwertes die Patienten identifiziert werden können, die für die Immunglobulintherapie in Frage kommen.

Es ist Aufgabe der hier vorliegenden Arbeit, den Stellenwert dieser Therapie am entsprechend schweren Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen in den Jahren 1974 bis 1977 zu überprüfen.

II. Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit soll an einem nicht selektionierten, nicht randomisierten Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen in den Jahren 1974 bis 1977 die Ergebnisse der Immunglobulintherapie (Präparat: Gamma-Venin) bei Eingriffen

II.1. Perforationen im Bereich des Magens und Duodenums

II.2. Perforationen des Dickdarms

II.3. Gastrektomie und Cardiaresektionen

II.4. Rektumresektion und Rektumexstirpation

II.5. Chronisch entzündliche Erkrankungen des Dünn- und Dickdarms

kritisch analysieren.

II.1. Magenperforation und Perforation des Duodenums

Da in den Jahren 1974 und 1975 bei 23 Patienten nur in einem Fall Immunglobulin im postoperativen Verlauf verwendet wurde und somit keine Vergleichsgruppen gebildet werden konnten, stützen sich die folgenden Untersuchungen auf die Jahre 1976/77.

II.1.1. Gruppe I ohne postoperative IG-Therapie

a) Gesamtzahl der Patienten n = 11
b) Durchschnittsalter: 43,9 Jahre
jüngster Patient 25 Jahre
ältester Patient 71 Jahre
davon älter als 50 Jahre: 3 = 27,3 %

c) durchschnittliche KH-Verweildauer: 12,81 d
kürzeste Verweildauer: 5 d
längste Verweildauer 18 d

d) Anzahl der Patienten, die einen postoperativen Temperaturanstieg von über 38°C hatten: 5 Patienten
Dauer des Temperaturanstiegs: zwischen 1 und 3 d (durchschnittlich 1,6 d)

e) Komplikationen:
intraoperativ: In 3 Fällen lokalisierte fibrinöse Peritonitis
postoperativ: In 1 Fall linksbasale Bronchopneumonie
In 1 Fall war eine Relaparotomie wegen Nahtinsuffizienz nach Ulkusübernähung nötig. Es wurde eine B I-Resektion durchgeführt.
Letalität: 0 %

f) Peri- und postoperativen Antibiotikaschutz nach Antibiogrammen erhielten 8 Patienten, abhängig von den intraoperativen Gegebenheiten.

II.1.2. Gruppe II mit postoperativer IG-Therapie

a) Gesamtzahl der Patienten: n = 9

b) Durchschnittsalter: 65,3 Jahre
jüngster Patient: 40 Jahre
ältester Patient: 78 Jahre
davon älter als 50 Jahre: 8 = 88,9 %

c) durchschnittliche KH-Verweildauer: 17,1 d
kürzeste Verweildauer: 7 d
längste Verweildauer: 31 d

d) Anzahl der Patienten, die einen postoperativen Temperaturanstieg von über 38°C hatten: 6 Patienten
Dauer des Temperaturanstiegs: zwischen 1 und 4 d (durchschnittlich 1,6 d)

e) Komplikationen:

intraoperativ: In 3 Fällen lokalisierte fibrinöse Peritonitis
In 3 Fällen diffus-eitrige Peritonitis

postoperativ: Sekundäre Wundheilung in 3 Fällen
Pulmonale Komplikationen (Bronchopneumonie) in 5 Fällen

Letalität: 3 Patienten verstarben = 33 %.

Fall 1) V. 78 J.
Zustand nach Übernähen eines perforierten Ulkus ventriculi. Postoperativ entwickelte er eine fulminante beidseitige Pneumonie. Trotz hoher Gaben von 10 x 2,5g Gamma-Venin und Antibiose nach Antibiogramm verstarb er am 7. Tag postoperativ.

Fall 2) G. 68 J.
Zustand nach Übernähen eines Ulkus ad pylorum mit folgender Nahtinsuffizienz. Bei der zwingend gebotenen Relaparotomie wurde eine B I-Resektion durchgeführt. Danach entwickelte sich eine beidseitige Pneumonie.
Gamma-Venin-Dosis: 2 x 2,5g
Tod am 13. Tag postoperativ im toxischen Herzkreislaufversagen.

Fall 3) L. 69 J.
Zustand nach B I-Resektion bei multiplen Ulzera ventriculi. Postoperativ entwickelte die Patientin eine fulminante beidseitige Pneumonie und verstarb am 12. Tag postoperativ.

f) Peri- oder postoperativen Antibiotikaschutz erhielten alle 9 Patienten nach Antibiogrammen.

g) Durchschnittliche Gamma-Venin-Dosis: 7,7 g
niedrigste Dosierung: 2,5 g
höchste Dosierung: 25 g

II.2. Dickdarmperforationen

In diese Untersuchung gehen insgesamt 16 Fälle ein. In 9 Fällen handelte es sich um perforierende Sigmadivertikel, die alle mit einer Peritonitis einhergingen.
Davon waren:

lokale Peritonitiden: 3
fibrinös-eitrige Peritonitiden des Unterbauchs: 3
kotige Peritonitiden des gesamten Bauchraums: 3

Bei 7 Patienten wurde die Perforation iatrogen verursacht. In 5 Fällen wurde dabei unter dem Schutz eines Quercolonkunstafters segmentreseziert, in 2 Fällen wurde lediglich die Perforationsstelle übernäht.

II.2.1. Gruppe I ohne postoperative IG-Therapie

a) Gesamtzahl der Patienten: n = 7

b) Durchschnittsalter: 63,6 Jahre
jüngster Patient: 51 Jahre
ältester Patient: 76 Jahre

c) durchschnittliche KH-Verweildauer: 18,7 d
kürzeste Verweildauer: 12 d
längste Verweildauer: 34 d

d) Anzahl, der Patienten, die einen postoperativen Temperaturanstieg von über 38°C hatten: 4 Patienten
Dauer des Temperaturanstiegs: zwischen 1 und 14 d (durchschnittlich 3,57 d)

e) Komplikationen:
intraoperativ: Lokale Unterbauchperitonitis in 2 Fällen
postoperativ: in 2 Fällen Sekundärheilung
Letalität: 0 %

f) Peri- oder postoperativen Antibiotikaschutz nach Antibiogramm erhielten alle Patienten.

II.2.2. Gruppe II mit postoperativer IG-Therapie

a) Gesamtzahl der Patienten: n = 9

b) Durchschnittsalter: 68,2 Jahre
jüngster Patient: 53 Jahre
ältester Patient: 77 Jahre

c) durchschnittliche KH-Verweildauer: 31,33 d
kürzeste Verweildauer: 2 d
längste Verweildauer: 84 d

d) Anzahl der Patienten, die einen postoperativen Temperaturanstieg von über 38°C hatten: 8 Patienten
Dauer des Temperaturanstiegs: zwischen 1 und 10 d
(durchschnittlich 4,87 d)

e)f) Komplikationen, Letalität und Gamma-Venin-Dosierung:
1 Patient verstarb am 2. Tag postoperativ = 11,2 %

Fall 1) N 77 J.
Bei einem Colonkontrasteinlauf mit Barium wurde eine Rektumperforation gesetzt, so daß Kontrastmittel ins Paraproktum gelangte. Die Patientin entwickelte hohe septische Temperaturen und verstarb trotz intensivmedizinischer Bemühungen unter den Zeichen einer generalisierten Sepsis am 2. Tag postoperativ im Herzkreislaufversagen.
Gamma-Venin-Gabe: 1 x 2,5 g.

In 5 weiteren Fällen wurde ebenfalls nur 1 x 2,5 g Gamma-Venin verabreicht, wobei es bei 1 Patienten zur Sekundärheilung gekommen war.
In 1 Fall wurde wegen einer beidseitigen Pneumonie 2 x 2,5 g Gamma-Venin verabreicht.
In den beiden restlichen Fällen dieser Gruppe wurde die Gamma-Venin-Gabe drastisch heraufgesetzt.

Bei einem 61 jährigen Patienten wurde wegen einer iatrogenen Sigmaperforation laparotomiert. Beim Kolonkontrasteinlauf war Kontrastmittel in die freie Bauchhöhle gelangt. Als Grundkrankheit wurde ein stenosierendes Sigmakarzinom diagnostiziert. Nach der notfallmäßigen Operation mit Anlegen eines Quercolonkunstafters, Aussaugen der Bauchhöhle, Spülen mit 6 l Betaisodonalösung, Übernähen der Perforationsstelle und Drainage des Abdomens kam es im Anschluß an den Eingriff zu einer ausgedehnten diffusen Peritonitis und zum paralytischen Ileus.
Am 7. postoperativen Tag kam es als weitere Komplikation zum Platzbauch und im weiteren Verlauf zu einer Fistelbildung der Operationsnarbe.

Bei ihm wurde wie folgt Gamma-Venin eingesetzt:
Am 2., 3. und 4. Tag postoperativ je 2,5 g Gamma-Venin
Am 8. Tag postoperativ 5 g Gamma-Venin
Am 10. Tag postoperativ 5 g Gamma-Venin
Gesamtdosis: 17,5 g Gamma-Venin.
Er entwickelte 10 Tage lang Fieber von über 38 °C nach der Operation. Die Krankenhausverweildauer war mit 84 Tagen die längste aller hier behandelten Fälle.

Der zweite Fall war ein 74-jähriger Patient mit Sigmaperforation bei Sigmadivertikulose bzw. Sigmadivertikulitis. Intraoperativ fand sich eine ausgedehnte eitrige Peritonitis des gesamten Bauchraumes. Es wurde das befallene Sigma reseziert und ein Quercolonkunstafter angelegt.

Im Anschluß an den Eingriff kam es zu folgenden Komplikationen:

1. basale beidseitige Pneumonie
2. sekundäre Wundheilung mit Ausbildung eines Bauchwandabszesses.

Bei ihm wurde Gamma-Venin wie folgt eingesetzt:

Am Operationstag: 2,5 g
Am 1. postoperativen Tag: 3 x 2,5 g
Am 4.,5. u. 6. postoperativen Tag: je 5 g
Gesamtdosis: 25 g Gamma-Venin

Er entwickelte 6 Tage lang Fieber von über 38 °C nach der Operation und konnte am 32. postoperativen Tag in ordentlichem Zustand entlassen werden.

II.3. Gastrektomie

In dieser Fallgruppe werden insgesamt 66 Fälle besprochen, wobei auch 12 Cardiaresektionen (bei Tumorpatienten = 10, bei generalisierten Ulzera ventriculi = 2) mit in die Gruppe aufgenommen wurden.
Die Ersatzmagenbildung bei totaler Gastrektomie wurde wie folgt vorgenommen:
Nach Longmire in 22 Fällen
Tübinger Ersatzmagen in 16 Fällen (Interponat eines anisoperistaltischen Segments)
Nach Roux-en-y in 16 Fällen

Die Ergebnisse werden aus Gründen der Übersichtlichkeit in tabellarischer Form vorgestellt:

II.3.1. Gastrektomie

	Gesamt-kollektiv	Gruppe I ohne Gamma-Venin	Gruppe II mit Gamma-Venin
Anzahl der Patienten	n = 66	31	35
davon	33 = 50 %	14 = 45,2 %	19 = 54,3 %
	33 = 50 %	17 = 54,8 %	16 = 45,7 %
durchschnittl. Alter (Jahre)	57,9 28 78	58,5 36 78	57,3 28 78
Pat.-Anzahl über 50 Jahre		23 = 74,2 %	29 = 82,8 %
durchschnittl. KH-Verweildauer (Tage)	25,8 kurz: 5d lang: 66d	25	27,05
antibiotisch behandelt	43 = 65,15 %	17 = 54,8 %	26 = 74,28 %
durchschnittl. Fieberanstieg über 38 °C (Tage)		3,38 min. 1 d max. 8 d	5,38 min. 1 d max. 19 d
Anzahl der Pat. mit über 38 °C	57 = 86,36 %	26 = 83,87 %	31 = 88,57 %
Cardia-Resektion mit Ösophago-Antrostomie bei Ca	10 = 15,15 %		
bei Ulkus (gener.)	2 = 3,03 %		
Gastrektomie u. Ersatzmagen nach Longmire bei Ca	22 = 33,33 %		
Gastrektomie u. Tübinger Ersatzmagen bei Ca	16 = 24,24 %		
Ösophago-Jejunostomie u. Braun'sche Fußpunktanastomose bei Ca	13 = 19,69 %		
bei Anastomosenulkus bei Z.n. B I	3 = 4,54 %		

Postoperative Komplikationen:	Gesamt-kollektiv	Gruppe I ohne Gamma-Venin	Gruppe II mit Gamma-Venin
Anastomoseninsuffizienz total	15 = 22,72 %	6 = 19,35 %	9 = 25,71 %
ohne Peritonitis	10 = 15,15 %	5 = 16,12 %	5 = 14,28 %
mit Peritonitis	5 = 7,57 %	1 = 3,23 %	4 = 11,43 %
Pneumonie	13 = 19,69 %	5 = 16,13 %	8 = 22,85 %
Kolonfistel	1 = 1,51 %	1 = 3,23 %	--
Letalität	12 = 18,2 %	4 = 12,9 %	8 = 22,8 %

II.4. Rektumresektion und Rektumexstirpation

II.4.1. Rektumexstirpation

Im Beobachtungszeitraum fanden sich 31 Patienten nach einer Rektumexstirpation. Es handelte sich um 17 Frauen und 14 Männer eines mittleren Durchschnittsalters von 62,4 Jahren (39 bis 82 Jahre). 15 Patienten wurden mit Gammaglobulin therapiert, 16 nicht. In der Gruppe mit Gammaglobulintherapie war das Durchschnittsalter mit 65,8 Jahren gegenüber 60,7 Jahren in der Kontrollgruppe deutlich höher. Die mittlere Krankenhausverweildauer lag bei 26,2 Tagen (28,8 Tage bei Gammaglobulingabe, 24,5 Tage ohne Gammaglobulin).
In der Gruppe mit Gammaglobulintherapie betrug die mittlere Dosis 5 g,(2,5 bis 25 g) über eine durchschnittliche Anwendungsdauer von 2,6 Tagen.
In beiden Gruppen waren je 2 Todesfälle zu verzeichnen. Nur 1 Todesfall in der Gammaglobulintherapiegruppe war auf eine diffuse Unterbauchperitonitis zurückzuführen, die trotz massivster antibiotischer Therapie und Gammaglobulin mit einer Dosis von insgesamt 15 g nicht zu beherrschen war. Die 3 anderen Todesfälle waren 2 mal auf eine massive Bronchopneumonie, 1 mal auf eine Lungenembolie zurückzuführen.
Für die Abheilung der zum damaligen Zeitpunkt stets offengehaltenen Exstirpationshöhle wurden in der Kontrollgruppe im Durchschnitt 48 Tage für die Gammaglobulingruppe, 53 Tage für die Gruppe ohne Gammaglobulin festgehalten.
Eine primäre Wundheilung der Abdominalwunde wurde bei 12 von 16 Patienten der Gruppe ohne Gammaglobulin und 13 von 15 der Gammaglobulingruppe beobachtet.
Im postoperativen Verlauf wurde im Durchschnitt über 4,7 Tage in der Gammaglobulingruppe und 4,2 Tage in der Vergleichsgruppe Fieber über 37,4° beobachtet.

II.4.2. Rektumresektion

Im beschriebenen Zeitabschnitt (74 - 77) wurden bei 96 Patienten Rektumresektionen durchgeführt. Bei 27 Patienten wurde im weiteren postoperativen Verlauf mit Gammaglobulin therapiert, wobei im Durchschnitt 8,5 g gegeben wurden (2,5 - 20 g). 29 Patienten dienten zum Vergleich.

Es handelte sich um 52 Frauen und 44 Männer eines durchschnittlichen Alters von 58,3 Jahren. In der mit Gammaglobulin therapierten Gruppe war das Alter mit 60,2 Jahren gegenüber 57,2 Jahren in der Vergleichsgruppe etwas höher.

Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer lag bei 18,4 Tagen (20,2 Tage in der Gammaglobulin-Gruppe, 17,3 Tage in der Kontrollgruppe).

2 Patienten sind im weiteren postoperativen Verlauf verstorben (Letalität 2,1 %).

In der Kontrollgruppe verstarb 1 Patient am 17. postoperativen Tag bei massiver beidseitiger Bronchopneumonie im toxischen Herz-Kreislauf-Versagen. 1 Patient aus der Gammaglobulin-Gruppe verstarb ebenfalls im toxischen Herz-Kreislauf-Versagen auf dem Boden einer diffusen Peritonitis bei Nahtinsuffizienz nach einzeitiger Rektumresektion trotz Relaparotomie und Peritonealspülung sowie Anlage eines Quercolonkunstafters und hochdosierter antibiotischer und Gammaglobulintherapie.

Für die Wundheilung wurde in der Gammaglobulin-Gruppe eine Störung in 12,2 % angegeben, in der Kontrollgruppe bei 14,1 %. Dies entspricht einer durchschnittlichen Wundheilungsstörung bei 13,4 %.

II.5. Chronisch entzündliche Erkrankungen des Dünn- und Dickdarms

Insgesamt gehen in diese Untersuchung 24 Patienten ein mit einem Morbus Crohn-Befall des Dünndarms und nachfolgender Ileocoecalresektion bzw. Ileohemicolektomie.

II.5.1. Gruppe I ohne postoperative IG-Therapie

a) Gesamtzahl der Patienten: n = 15

b) Durchschnittsalter: 29,2 Jahre
jüngster Patient: 17 Jahre
ältester Patient: 50 Jahre

c) durchschnittliche KH-Verweildauer: 20 d
kürzeste Verweildauer: 11 d
längste Verweildauer: 33 d

d) Anzahl der Patienten, die einen postoperativen Temperaturanstieg von über 38 °C hatten: 6 Patienten

e) Komplikationen:
Sekundärheilung in 2 Fällen

II.5.2. Gruppe II mit postoperativer IG-Therapie

a) Gesamtzahl der Patienten n = 9

b) Durchschnittsalter: 29,1 Jahre
jüngster Patient: 19 Jahre
ältester Patient: 54 Jahre

c) durchschnittliche KH-Verweildauer: 25,4 d
kürzeste Verweildauer: 5 d
längste Verweildauer: 36 d

d) Anzahl der Patienten, die einen postoperativen Temperaturanstieg von über 38 °C hatten: 6 Patienten.

e) Komplikationen und Letalität:
2 Patienten verstarben

Fall 1) S. 50 J.
Zustand nach Ileohemicolektomie, am 5. Tag post-operativ Lungenembolie trotz Thromboseprophylaxe.
Exitus letalis.

Fall 2) W. 44 J.
Zustand nach Proktokolektomie mit folgender massiver beidseitiger Pneumonie. Der fulminante Verlauf konnte trotz antibiotischer Therapie und Gabe von 7,5 g Gamma-Venin nicht aufgehalten werden.
Tod im Herzkreislaufversagen am 22. Tag postoperativ.

III. Diskussion

Allen heute zur Verfügung stehenden Immunglobulinen zur iv-Applikation ist zueigen, daß zu ihrer Herstellung ein Pool aus dem Plasma von mindestens 1000 gesunden, freiwilligen Spendern notwendig ist. Zur Herstellung der iv-Präparate war dabei in der Entwicklung die Abspaltung eines Molekülteils notwendig, der für die Komplementbindung und Verursachung von Nebenreaktionen verantwortlich war. Dabei ging allerdings die natürliche Halbwertszeit von etwa 3 Wochen verloren, von Vorteil war aber die entstandene schnellere Gewebspenetration und Nierenpassage des neu entstandenen Moleküls. Für den Einsatz bei den schweren chirurgischen Krankheitsbildern, die einer akuten Neutralisation und Elimination von Infektionserregern und deren Stoffwechselprodukten bedürfen, erscheint gerade diese Tatsache von besonderer Bedeutung (24). Die nicht antigen spezifischen Antikörper werden schnell eliminiert und speichern sich somit nicht im Organismus als physiologischer Ballast. Durch die Abspaltung eines bestimmten Molekülteils hat sich ein Antikörper entwickelt, der in der Ultrazentrifuge ein seiner Molekülgröße entsprechend anderes Sedimentationsverhalten zeigt, als beim ungespaltenen IgG-Molekül (5 S Antikörper im Gegensatz zum 7 S Antikörper). Diese beiden Haupttypen von Antikörpermolekülen weisen deutliche funktionelle Unterschiede auf und bedingen deshalb auch einer unterschiedlichen Verwendung (24). In der vorgelegten Studie erfolgte die Substitution mit Immunglobulinen ausschließlich aus der Klasse der 5 S IgG Antikörper. Es war bekannt, daß beim Vergleich der beiden zur Verfügung stehenden Immunglobuline das 7 S IgG die Ausschüttung von lysosomalen Enzymen

und Entzündungsmediatoren aus Granulozyten im Vergleich zum 5 S Molekül begünstigte (14). Dabei kommt es bei diesem reaktiven Vorgang beim 7 S IgG Molekül verstärkt zu einer direkten Wechselwirkung mit Thrombozyten, d.h. zur Blättchenaggregation und zur Ausschüttung unterschiedlicher Thrombozytensubstanzen einschließlich des Serotonins mit seiner erheblich verstärkenden Wirkung auf die Toxizität des Endotoxins (15, 31).
Dieser Befund ist deshalb besonders bedeutsam, da der toxische Effekt von Endotoxin durch spezifische Antikörper, soweit bislang bekannt, nicht inhibiert werden kann (28). Diese Unterschiede in der Interaktion von 5 S bzw. 7 S Immunkomplexen mit Zellen bzw. den humoralen Systemen, die an Entzündungsreaktionen maßgeblich beteiligt sind, lassen möglicherweise den Schluß zu, daß die sich mit 5 S Molekülen bildenden Immunkomplexen weniger überschiessende Reaktionen auslösen, die zu Nebenwirkungen führen könnten (23).

Im weiteren gilt es zu bedenken, daß wiederholte Infusionen in kurzen Abständen, die im Rahmen einer andauernden Therapie notwendig werden können, wegen des schnellen Verbrauchs der jeweils benötigten spezifischen Antikörper möglich sind, ohne daß eine Zunahme der als Ballast wirkenden, im jeweiligen Fall nicht benötigten Antikörper erfolgt, welche wiederum den Katabolismus von Immunglobulinen erhöhen und unspezifisch immunsuppressiv wirken können. Als Vorteil der 7 S Immunglobuline ist aufzuführen, daß sie ein Reservoir dieser Abwehrstoffe über einen längeren Zeitraum im Blut aufrecht erhalten (29). Es ist somit offensichtlich, daß bei prophylaktischer Gabe von Immunglobulinen an Gesunde oder auch bei Substitution von Immunglobulinen im Falle angeborener oder erworbener Hypo-

oder Agammaglobulinanämie eine längere Verweilzeit des Präparats wünschenswert ist, um die Behandlungshäufigkeit auf ein Minimum zu reduzieren. Hier liegen sicher die Stärken der 7 S Immunkomplexe. Darüberhinaus sind Indikationsgebiete der 7 S Immunglobuline humoral mediierte Autoimmunerkrankungen. Dazu zählen der Lupus erythematodes oder die Myasthenia gravis. Der Vorteil dieser Präparate bei Autoimmunerkrankungen muß aber auch als Nachteil bei der Therapie akuter Infektionserkrankungen gelten: Nicht Suppression sondern Stimulation der körpereigenen Antikörperantwort ist hier gefordert. Es gilt hier festzustellen, daß mit dem, was als intravenöse Immunglobulintherapie verstanden wird, gänzlich unterschiedliche Mechanismen des Organismus zu beeinflussen sind: Es wird zum einen eine echte Substitution betrieben, deren Wirksamkeit eindeutig dokumentiert ist bei den angeborenen Immunmangelsyndromen. Sehr viel weniger eindeutig belegt sind aber die Anwendungen dieser Präparate bei den sogenannten Infektanfälligkeiten von Tumorpatienten bis hin zu schweren septischen Zuständen im postoperativen Verlauf. Gerade hier soll die vorgelegte Arbeit einen weiteren Beitrag zum fraglichen Nutzen dieser recht teuren Therapieform bringen.

Es ist heute durch Untersuchungen von Dusswald (4, 5) und Gierhake (11, 12) eindeutig erwiesen, daß es im postoperativen Verlauf gerade bei Tumorkranken und im Rahmen schwerer Infektionen zu erheblichen Immunglobulinveränderungen im Sinne eines Abfalls kommt. Damit geht die Tatsache einher, daß die Rate postoperativer Infektionen nach großen chirurgischen Eingriffen trotz verbesserter Antibiotikatherapie und besserer Bemühung um Ausschaltung exogener Faktoren durch Maßnahme der Kranken-

haushygiene nach wie vor erschreckend hoch ist. Es stellt sich hier die Frage, ob der beschriebene Immunglobulinabfall im postoperativen Verlauf tatsächlich von pathogenetischer Bedeutung ist. Dusswald (4) hat in einer Studie nachweisen können, daß bei Patienten in der postoperativen Phase der klinische Verlauf mit den Immunglobulinwerten korreliert, d.h. er hat beim septischen Verlauf tatsächlich einen signifikant stärkeren Abfall dieser Werte gefunden. Parallel dazu konnte bei Septikern ein stark erhöhter IgG Katabolismus mit erniedrigten Plasmahalbwertszeiten gefunden werden. Beim eigenen Krankengut bieten sich zunächst zwei große Blöcke von Patienten mit Perforationen im Gastrointestinaltrakt zur Analyse an.
Zum einen handelt es sich um Patienten mit Perforationen im Bereich des Magens und Duodenums. Es kann zur Diskussion ein Kollektiv von 20 Patienten herangezogen werden, die in den Jahren 1976 - 1977 im postoperativen Verlauf mit oder ohne Gammaglobulin behandelt wurden.
Dabei ist ein Vergleich untereinander mit gewissem Vorbehalt zu werten, da zum einen das Durchschnittsalter der Patienten ohne IgG-Therapie mit 43,9 Jahren weit jünger war gegenüber 65,2 Jahren in der Gruppe mit postoperativer IgG-Therapie, zum zweiten war aus den Operationsberichten zu entnehmen, daß die Indikation zur adjuvanten Immunglobulintherapie in der Regel bei lokal fortgschrittenerem Peritonitisbefund gestellt wurde. In der Gruppe ohne postoperative Immunglobulintherapie war bei 5 von 11 Patienten ein postoperativer Temperaturanstieg von mehr als 38 Grad festzustellen, die durchschnittliche Krankenhausverweildauer betrug 12,8 Tage.
In aller Regel wurden die entstandenen Perforationsöffnungen lediglich übernäht und das Abdomen gespült und drainiert. Bei 2 dieser 11 Patienten war allerdings eine Magenresektion nicht zu umgehen. 8 der 11 Patienten erhielten zusätzlich

einen hochdosierten Antibiotikumschutz. Bis auf einen Patienten mit einer geringgradig linksbasalen Pneumonie verliefen die restlichen Fälle im postoperativen Verlauf komplikationslos. In der Gruppe mit postoperativer Immunglobulintherapie war der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt mit 17,1 Tagen in Anbetracht der wesentlich schwereren lokalen Gegebenheiten und des deutlich höheren Alters verständlicherweise länger. Bei 6 der 9 Patienten bestand postoperativ ein Temperaturanstieg von mehr als 38 Grad. Die durchschnittliche Gammaglobulindosis lag bei 7,7 g (2,5 g bis 25 g) und wurde über durchschnittlich 1,6 Tage gegeben. Im Gegensatz zur ersten Gruppe verstarben hier 3 von 9 Patienten (Letalität 33 %). Bei einem Patienten war es bei Übernähung eines Ulkus zur Nahtinsuffizienz und dann notwendiger B I-Resektion gekommen. Erst nach dieser Resektion wurde eine Gabe von Gammaglobulin von 2 mal 2,5 g und entsprechende Antibiotikaabdeckung veranlaßt. Ein 78-jähriger Patient entwickelte im postoperativen Verlauf eine fulminante beidseitige Pneumonie und zwar trotz einer hochdosierten Gabe von 10 mal 2,5 g Gammavenin an 3 Tagen und Antibiotikumschutz. Auch der dritte Patient ist im Rahmen eines aggressiven bronchopneumonischen Geschehens verstorben. Bei den beiden letzten Patienten war bei der Sektion lokal ein zufriedenstellender Befund zu erheben, die Todesursache war letztendlich in der schweren pulmonalen Komplikation zu suchen. Es bedarf an dieser Stelle des Hinweises, daß es sich bei den Patienten mit Immunglobulintherapie um ein ausgewählt ungünstiges Krankengut handelte. Bei 2 dieser Patienten erfolgte der Einsatz der Immunglobulintherapie im Rahmen eines sich ständig verschlechternden Allgemeinzustandes am 3. bzw. 4. postoperativen Tag und dann in hoher Dosis von jeweils insgesamt 20 g für 2 Tage. Bei beiden Patienten ist es im weiteren Verlauf zu einer zwar schleppenden, aber doch dann zunehmenden Besserung mit vollständiger Wiederherstellung gekommen.

Bei Kenntnis des heutigen Wissensstandes war in unserem Kollektiv der postoperative Einsatz der Immunglobuline nicht selten quantitativ nicht ausreichend. Dusswald (4) hat nachgewiesen, daß der postoperative Abfall von IgG innerhalb der ersten 48 Stunden eintritt und dann einer Gabe von 2 mal 10 g Immunglobulin intravenös bedarf. Aus seiner Untersuchung geht klar hervor, daß ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Immunglobulinkonzentration im Plasma und dem Auftreten von Infektionen zu finden war. Spezielle Untersuchungen, die sich mit dem Wert der Immunglobulintherapie gerade bei diesen Perforationen des oberen Gastrointestinaltraktes beschäftigen, sind nicht bekannt.

Ein deutlich ungünstigeres Krankengut stellen in der Regel Patienten mit Perforationen des Dickdarmsystems dar, da sich hier sehr rasch eine kotige Peritonitis entwickelt. Gerade die Peritonitis stellt sicher die schwerste Störung des Immunsystems dar (6, 7). Hier kommt es zur simultanen Zerstörung lokaler und peritonealer Abwehrmaßnahmen. Stübner und Detlefsen (27) haben nachgewiesen, daß es nach iv-Therapie mit Gammaglobulin der Gruppe 5 S zu einem deutlichen Anstieg des Präparates im Peritonealexsudat in der akuten postoperativen Phase kommt. Kummer (17) hat bereits 1978 auf die günstige Beeinflussung postoperativer Infektionen bei Patienten mit Sigmaperforation und Peritonitis hingewiesen. Gerade diese Krankheitsbilder haben heute trotz antibiotischer Therapie nach wie vor erhebliche Mortalitätsraten. Diese Zustände bedeuten für den Patienten immer eine Ausnahmesituation, in der die verschiedenen Abwehrmechanismen den oder die Erreger nicht mehr unter Kontrolle halten können. Durch passive Immuntherapie wird daher versucht, die Abwehrfunktion des Patienten zu stärken, nicht zuletzt mit der Überlegung,

daß Antibiotika bakteriostatisch oder bakterizid wirken, die Antikörper jedoch toxinneutralisierend (13). Trotz der Vielzahl der Kasuistiken über Erfolge der Behandlung schwerer bakterieller Infektionen mit verschiedenen Immunglobulinen kann bis heute die Effektivität einer solchen Therapie auch bei Sepsis nicht mit kontrollierten Studien belegt werden (8).

In der Gruppe der schweren peritonitischen Zustände nach Dickdarmperforation gehen bei der eigenen Untersuchung 16 Patienten aus einem vergleichbaren Zeitraum ein. Dabei wurden lediglich iatrogen verschuldete Perforationen oder Perforationen bei Divertikulitis berücksichtigt. Patienten mit Tumorperforationen des Kolonrahmens auf dem Boden maligner Neubildungen wurden ausgeschlossen. Sämtliche Patienten wurden peri- und postoperativ antibiotisch abgedeckt. Bei 7 Patienten unterblieb eine Gammaglobulintherapie, 9 Patienten hatten eine entsprechende Behandlung erfahren. Dabei war in der Gruppe ohne IgG-Therapie das Durchschnittsalter bei 63,6 Jahren, mit Gammaglobulintherapie bei 68,2 Jahren. Auch in diesem Kollektiv war die durchschnittliche Krankenhausverweildauer in der Gruppe ohne Immunglobulintherapie mit 18,7 Tagen gegenüber 31,3 Tagen mit Gammaglobulintherapie deutlich geringer. Beim kritischen Vergleich geht eindeutig hervor, daß genau wie in der Gruppe der Perforationen am oberen Gastrointestinaltrakt die Patienten eine spezifisch immunologische Therapie erhielten, die von vornherein eine negative Auswahl darstellten. Der quantitative Einsatz der Gammaglobuline war in der Therapiegruppe sicher ungenügend. So wurden allein 6 der 9 Patienten lediglich mit einer Dosis von 2,5 g am 1. postoperativen Tag unterstützt. Eine Patientin aus dieser Gruppe verstarb bei einer nicht beherrschbaren toxischen Kreislaufbeeinflussung auf dem Boden der schweren kotigen

Peritonitis. Auffällig war, daß lediglich in einem dieser 6 Fälle eine Störung der lokalen Wundheilung zu beobachten war. Bei 2 weiteren Patienten wurde entsprechend ihrem außerordentlich komplizierten postoperativen Verlauf die Gammaglobulintherapie mit weit größeren Dosen durchgeführt. Bei einem Patienten lag eine freie Sigmaperforation nach einem Bariumkontrasteinlauf vor. Hier war es zum Austritt von Kontrastmittel in die freie Bauchhöhle gekommen. Es wurde notfallmäßig ein Quercolonkunstafter angelegt und die Perforationsstelle übernäht. Anschließend wurde ausgiebig gespült und drainiert. Als Komplikationen stellte sich im weiteren ein paralytischer Ileus, am 7. postoperativen Tag ein Platzbauch und zuletzt eine Kotfistel zur Operationsnarbe ein. Im Peritonealabstrich fanden sich Proteus mirabilis, Escherichia coli und Staphylococcus aureus. Insgesamt wurde bei diesem Patienten mit 17,5 g IgG therapiert. Trotz all dieser Komplikationen hat der Patient sein schweres Leiden überstanden und konnte zuletzt in ordentlichem Zustand die Klinik verlassen. Beim zweiten, 74-jährigen Patienten, war es ebenfalls auf dem Boden einer Divertikulitis zu einer Sigmaperforation gekommen. Intraoperativ fand sich eine ausgedehnte eitrige kotige Peritonitis des gesamten Abdominalraumes. Es erfolgte eine Sigmakontinuitätsresektion und Anlage eines Quercolonkunstafters. Im weiteren Verlauf stellte sich eine beidseitig basale Pneumonie sowie eine sekundäre Wundheilung mit Ausbildung eines schweren Bauchwandabszesses ein. Insgesamt wurde bei diesem Patienten mit 25 g Gammaglobulin therapiert. Auch dieser Patient konnte am 32. postoperativen Tag die Klinik geheilt entlassen. Wenn auch in dieser Gruppe ein Vergleich der Patienten mit und ohne Gammaglobulintherapie außerordentlich schwer fällt durch die Inhomogenität des Krankengutes, so ist doch gerade durch

die beiden letzten außerordentlich schweren Krankheitsverläufe, die sich unter Gammaglobulintherapie günstig entwickelten, ein therapeutischer Aufhänger nicht zu leugnen. Von besonderem Interesse in diesem Zusammenhang ist eine von Eckert (7) veröffentlichte Arbeit, bei der er den Effekt der Immunglobuline bei der experimentellen Peritonitis beschreibt. Den besten Therapieerfolg zeigten die Tiere, denen nach einer experimentellen Peritonitis ein Antibiotikum und Immunglobulin gemeinsam injiziert wurde. Dieser Befund unterstützt den postulierten synergistischen Effekt beider Medikamente.

Von besonderer Bedeutung für den Stellenwert der Immunglobulintherapie ist die Untersuchung ihrer Wirkung bei Patienten mit großen abdominalen Eingriffen bei meist ausgedehntem Tumorleiden. Hier sind im eigenen Krankengut Patienten mit totalen Gastrektomien und ausgedehnten Eingriffen im Bereich von Sigma und Rektum, allermeist Rektumresektionen oder Exstirpationen zur Untersuchung gelangt.
Gerade bei diesen Patienten, die auf dem Boden ihrer Tumorkachexie und entsprechend katabolem Stoffwechsel bereits einen deutlich meßbaren IgG-Mangel haben, muß sich der Wert einer entsprechenden Therapie zeigen.

Bedauerlich ist allerdings, daß auch für diese Fragestellung nur wenig relevante Untersuchungen vorliegen. So hat Probst (19) 1979 den Einsatz von Immunglobulinen als Frühtherapie nach Rektumexstirpation in einer kontrollierten randomisierten Studie untersucht. Er kam dabei zu dem Ergebnis, daß die putride Sekretion aus der Rektumexstirpationshöhle in der therapierten Gruppe deutlich geringer war, die Rate der primären Heilung in der immunglobulintherapierten Gruppe mit 36,9 % gegenüber 8,5 % in der Kontrollgruppe deutlich besser lag. Auch die Verkürzung der

Krankenhausliegezeit der Patienten in der Testgruppe war statistisch signifikant. Klar herausgestellt wurde von ihm, daß ein prophylaktischer Einsatz nicht indiziert ist, daß aber bei einer manifesten Infektion oder wie im Falle der Rektumexstirpation bei einer in der Frühphase zu erwartenden Infektion die Indikation zum Einsatz gegeben ist. Eine vergleichbare Untersuchung hat Dusswald (5) vorgelegt. Er konnte nicht nur die von Probst vorgelegten Ergebnisse bestätigen, sondern auch aufzeigen, daß eine Dosis von 2 mal 20 g Immunglobulin innerhalb der ersten 48 Stunden die Immunglobulintherapie der Wahl darstellt.

Im eigenen Krankengut des Beobachtungszeitraums kann gerade für die Rektumamputation auf ein in vielen Punkten vergleichbares Krankengut zurückgegriffen werden.
Es handelte sich um insgesamt 31 Patienten eines mittleren Durchschnittsalters von 62,4 Jahren (Gammaglobulingruppe 65,8, ohne Gammaglobulin 60,7 Jahre). Die mittlere Krankenhausverweildauer beider Gruppen war bei 26,2 Tagen (28,8 Tage in der Gammaglobulingruppe, 24,5 Tage in der Vergleichsgruppe).

Auch bei diesem Kollektiv war die Indikation zur Gammaglobulintherapie im Rahmen der Prophylaxe in erster Linie der jeweiligen Entscheidung des Operateurs überlassen. Bei einem weiteren Teil der Patienten wurden Gammaglobuline im Rahmen zunehmender Verschlechterung lokaler oder allgemeiner Art eingesetzt.
Die mittlere Gammaglobulindosis in der Therapiegruppe lag bei insgesamt 5 g und damit immer noch deutlich unter denen heute von Dusswald (5) angegebenen Empfehlungen.
In beiden Gruppen waren zwei Todesfälle zu verzeichnen. Dabei war ein Todesfall auf eine fulminante Lungenarterien-

embolie trotz Thromboembolieprophylaxe zurückzuführen, zwei weitere auf massive beidseitige Bronchopneumonien mit folgendem Herz-Kreislauf-Versagen. Ein Todesfall aus der Gammaglobulingruppe war einer diffusen Unterbauchperitonitis zuzuschreiben, die trotz massivstem antibiotischem Einsatz und einer Gammaglobulintherapie von insgesamt 15 g nicht zu beherrschen war.

Die insgesamt mit 11,2 % sehr hohe Letalität muß vor allem auf ungünstige Auswahlkriterien zur Exstirpation zurückgeführt werden, da im beschriebenen Zeitraum vor allem die sehr großen, zum Teil in Nachbarorgane penetrierenden und im unteren Rektumdrittel befindlichen Tumoren mit einer Exstirpation therapiert wurden. Darüberhinaus war zu dieser Zeit ein routinemäßiger prophylaktischer antibiotischer Einsatz noch nicht zu vermerken. Ein Vergleich mit der Arbeit von Probst (19) zur Rate der primären Heilung der Rektumexstirpationshöhle fällt schwer, da im Untersuchungszeitraum in aller Regel die Rektumexstirpationshöhle tamponiert wurde und erst sekundär zur Abheilung kam. Die Abheilungszeit der Rektumexstirpationshöhle insgesamt war dabei in beiden Gruppen vergleichbar lang mit 48 bzw. 53 Tagen für die Therapie- bzw. Vergleichsgruppe. Wenn es sich bei den aufgezeigten Daten auch nicht um die Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Studie handelt, so fällt doch auf, daß beide Gruppen für die Krankenhausverweildauer, die Letalität und den Abschluß der Sekundärheilung der Rektumexstirpationshöhle vergleichbar abschneiden. Es scheint sich hier durchaus ein günstiger Einfluß der Gammaglobuline im Trend herauslesen zu lassen.

Für die Rektumresektion kann im gleichen Zeitabschnitt ein größeres Krankengut untersucht werden. Bei insgesamt 96 Rektumresektionen wurden 27 Patienten mit Gammaglobulin (durchschnittlich 8,5 g) behandelt, 69 Patienten dienten zum Vergleich.

Das mittlere Alter lag bei 58,3 Jahren (Gammaglobulingruppe 60,2, Vergleichsgruppe 57,2 Jahre).
Auch bei der mittleren Krankenhausverweildauer war ein wesentlicher Unterschied nicht festzustellen (18,4 Tage, Gammaglobulingruppe 20,2, Kontrollgruppe 17,3 Tage). Auch für diese Operation war die Indikation zum Gammaglobulineinsatz zum einen in der Tumorkachexie, besondere praeoperative Risikofaktoren wie hohes Alter oder Diabetes, aber auch postoperativ bei sich abzeichnenden Komplikationen zu sehen. Insgesamt waren zwei Todesfälle festzustellen, was einer Gesamtletalität von 2,1 % entsprach. Ein Patient in der Kontrollgruppe verstarb am 17. postoperativen Tag im toxischen Herz-Kreislauf-Versagen bei massiver beidseitiger Bronchopneumonie trotz Antibiotikatherapie, ein Patient aus der Gammaglobulingruppe verstarb bei septischem Herz-Kreislauf-Versagen auf dem Boden einer diffusen Peritonitis bei Nahtinsuffizienz nach einzeitiger Rektumresektion trotz Relaparotomie, Peritonealspülung, Anlage eines Quercolonkunstafters und hochdosierter Therapie mit Antibiotika und insgesamt 25 g Gammaglobulin.

Vergleicht man die Ergebnisse beider Kollektive für die Wundheilung, so fällt auf, daß in der Gruppe mit praeoperativen Risikofaktoren und allgemeinen postoperativen Komplikationen wie der Entwicklung einer Bronchopneumonie in insgesamt 13,4 % der Fälle Störungen festzustellen waren (12,2 % in der Gammaglobulingruppe, 14,1 % in der Kontrollgruppe). Ob die aufgezeigten Ergebnisse für die Gammaglobulintherapie allerdings einen Beweis für ihren therapeutischen Wert erbringen, kann auch anhand dieses Krankengutes nicht schlüssig beantwortet werden. Zumindest scheint in der etwas günstigeren primären Wundheilung bei einem eher gefährdeten Krankengut ein bemerkenswerter Aspekt zu liegen.

Größere Patientenzahlen liegen auch für das Magenkarzinom mit totaler Gastrektomie vor. So sind an einem etwa vergleichbaren Krankengut mit einem Altersdurchschnitt von 58,5 Jahren in der Gruppe ohne postoperative IgG-Therapie und 57,3 Jahren in der Therapiegruppe 31 Patienten ohne spezifische Therapie geblieben, bei 35 wurde entsprechend substituiert. Auch die durchschnittliche Krankenhausverweildauer ist mit 25 Tagen in der Kontrollgruppe und 27 Tagen in der Therapiegruppe vergleichbar. Eine simulante antibiotische Therapie erfolgte bei 17 von 31 Patienten der Kontrollgruppe, sowie bei 26 von 35 der Therapiegruppe. Bis auf wenige Ausnahmen entwickelten alle Patienten in beiden Gruppen postoperativ kurzfristige Fieberzustände um 38 Grad, die aber bei weiterem komplikationslosem Verlauf rasch sistierten. Bei den Letalitätsziffern scheidet die Kontrollgruppe mit 12,9 % im Gegensatz zu 22,8 % der Vergleichsgruppe deutlich besser ab. Eine radiologisch nachweisbare Anastomoseninsuffizienz bestand bei 19 % in der Kontrollgruppe, 25 % in der Therapiegruppe. Besonders gewertet müssen zur exakten Analyse zwei Faktoren werden:

A. Gesamtdosis

B. Therapiebeginn

Die Gesamtdosis lag im ersten Beobachtungszeitraum von 1974 bis 1975 bei durchschnittlich 3,75 g Immunglobulin pro Patient und wurde dann im weiteren Verlauf 1976 bei 10,3 g und mit diesem Wert auch 1977 gehalten. Erst in den letzten beiden Beobachtungsjahren wurden dabei in Einzelfällen Dosen bis zu 27,5 g Gammaglobulin verabreicht. Gerade aus den letzten beiden Beobachtungsjahren 1976 und 1977 war je ein Patient mit der höchsten Gammaglobulindosis dieses Jahrgangs auffällig. Beiden war ein außerordentlich schwerer postoperativer Verlauf, zum einen mit einem subphrenischen Abszeß, zum zweiten mit einer schweren beidseitigen Pneumonie gemeinsam. Beide Patienten haben diese schweren

Komplikationen überlebt und konnten das Krankenhaus in ordentlichem Allgemeinzustand verlassen.
Im gleichen Maße, wie sich die Dosierung des Immunglobulins im Verlauf der Jahre 1974 bis 1977 beim angesprochenen Patientenkollektiv veränderte, so war auch mit zunehmender Erfahrung dieser speziellen Therapieform eine Änderung des Therapiebeginns festzustellen. 1974 und 1975 wurde die Immunglobulintherapie in der Regel erst einige Tage nach der Operation begonnen - meist bei bereits im Vollbild eingetretenen Komplikationen. In den folgenden Jahren begann dann die Gammaglobulintherapie bereits am 1. postoperativen Tag. Die Berechtigung für diesen früh beginnenden, hochdosierten Einsatz der Immunglobuline wird durch mehrere, in den letzten Jahren bekannt gewordenen Untersuchungen unterstrichen (4, 11, 12).

Zuletzt bedarf eine Patientengruppe einer kurzen Diskussion, die im Rahmen ihres chronisch entzündlichen Verlaufes eine deutliche Verminderung ihrer IgG-Werte erwarten lassen und damit zu den angesprochenen Komplikationen im postoperativen Verlauf neigen sollten.
In den Jahren 1974 bis 1977 lassen sich insgesamt 24 Patienten mit einem Morbus Crohn-Befall des Dünndarms und nachfolgender Ileocoecalresektion bzw. Ileohemicolektomie miteinander vergleichen. In diesem Zeitraum wurde bei 9 Patienten mit Gammaglobulin therapiert, 15 Patienten erhielten keine Gammaglobuline. Es handelte sich stets um Patienten mit bereits eingetretenen Komplikationen ihrer Grundkrankheit wie Stenosebildung, inneren Fisteln oder lokalen Peritonitiden auf dem Boden entzündlicher Konglomerattumoren.
Alle Patienten standen unter Corticosteroiden, einer Therapie, die auch postoperativ entsprechend fortgesetzt werden mußte. Das mittlere Alter beider Gruppen war mit 29 Jahren identisch, eine Bevorzugung eines Geschlechts bestand nicht.

Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt beider Gruppen betrug 22,5 Tage (20 Tage in der Kontrollgruppe, 25 Tage in der Gammaglobulingruppe). Bei 9 Patienten wurde die Indikation zum postoperativen Einsatz der Gammaglobuline gesehen. Aus dieser Gruppe sind 2 Patienten verstorben. Dabei verstarb ein 50-jähriger Patient nach einer Ileohemicolektomie am 5. postoperativen Tag an einer pathologisch-histologisch gesicherten Lungenembolie, der zweite Patient verstarb nach Proktocolektomie am 22. postoperativen Tag auf dem Boden einer Herz-Kreislaufinsuffizienz bei massiver beidseitiger Pneumonie trotz des Einsatzes von 7,5 g Gammaglobulin und entsprechender Antibiotika.
In Anbetracht der beiderseits kleinen Kollektive fällt ein Vergleich besonders schwer. Der Todesfall bei Lungenembolie ist auf keinen Fall einem entsprechenden Immunglobulinmangel anzulasten. Auffallend ist, daß sich zwei Fälle von Wundheilungsstörungen bei Patienten ohne Gammaglobulintherapie ereigneten. Bei allen 9 Patienten unter Gammaglobulintherapie kam es zur primären Wundheilung.

Bei aller Vorsicht, die die Wertung der Patienten des eigenen Krankengutes für die postoperative Gammaglobulintherapie aufgrund der jeweils inhomogenen Auswahl in den einzelnen Kollektiven begleiten muß, lassen Einzelbeobachtungen gerade bei manch eigenem Patienten mit schweren septischen Verläufen oder nach großen Abdominaloperationen bei Würdigung der heute bekannten Literatur folgende Schlüsse zu:

Bei entsprechend schweren chirurgischen Krankheitsbildern kommt es sehr rasch im Verlauf der ersten 48 postoperativen Stunden zu einem deutlichen Abfall der Immunglobuline IgG.

Dieser IgG-Abfall korreliert in aller Regel mit lokalen Wundheilungsstörungen, allgemein septischen Komplikationen und nicht zuletzt mit dem gesamten klinischen Verlauf in

seiner gesamten Tragweite.
Ist ein Immunglobulinmangel bereits praeoperativ bekannt oder aufgrund des schweren Krankheitsbildes oder der entsprechenden Operation zu erwarten, so hat eine Immunglobulintherapie, möglichst perioperativ beginnend, aber auf alle Fälle rasch postoperativ einsetzend zu erfolgen.

Als Standarddosis kann heute die Gabe von 2 mal 10 g IgG Gammaglobulin an den ersten beiden postoperativen Tagen gelten.
Eine gleichzeitige gezielte antibiotische Therapie läßt im Rahmen eines synergistischen Effektes eine deutliche Verbesserung erwarten.

IV. Zusammenfassung

Es besteht heute kein Zweifel, daß die Therapie mit Antikörperpräparaten ihre Indikation beim Antikörpermangelsyndrom oder bei der Tetanus- und Tollwutexposition hat. Immer wieder zur Diskussion gestellt wird dagegen die Bedeutung der passiven Immunisierung durch Immunglobuline bei großen und riskanten Eingriffen an einem ungünstigen Krankengut durch fortgeschrittenes Alter oder Tumorleiden.

An der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen wurde in den Jahren 1974 bis 1977 bei entsprechender Indikation verstärkt mit diesen Präparaten therapiert.
Es handelt sich dabei um folgende Patientengruppen:

1. Perforationen im Bereich des Magens und Duodenums
2. Perforationen des Dickdarms mit schwerer Peritonitis
3. Totale Gastrektomie
4. Rektumresektion und Rektumexstirpation
5. Chronisch entzündliche Erkrankung des Dünn- und Dickdarms

Bei kritischem Vergleich mit der wenigen, heute zur Verfügung stehenden Literatur fällt auf, daß die Dosierung in den ersten Jahren nicht den heute bekannten Forderungen von 2 mal 10 g IgG Gammaglobulin an den beiden ersten postoperativen Tagen entsprach.
Darüberhinaus ist es heute erwiesen, daß die Immunglobulintherapie im perioperativen Zeitraum zu erfolgen hat und nicht erst beim Eintreten entsprechender Komplikationen.
Aus dem untersuchten Krankengut geht hervor, daß in der Regel die Immunglobulintherapie nur bei schweren komplizierten postoperativen Verläufen durchgeführt wurde. Das entsprechende Kontrollkollektiv ist dementsprechend jünger, der postoperative Verlauf war in der Regel weniger

gestört. Diese Feststellung gilt in gleichem Maße für alle Patientengruppen.
Bei schweren chirurgischen Krankheitsbildern - mit der drohenden Gefahr eines IgG-Mangels im postoperativen Verlauf - wird sich die Indikation der Gammaglobulintherapie heute an den entsprechenden laborchemischen Parametern zu orientieren haben.
Der tatsächliche Wert einer solchen - recht kostspieligen - Therapie wird sich jedoch nur durch eine kontrollierte prospektive randomisierte Studie prüfen lassen.

Literaturverzeichnis

1. Arlt, H.G.: Diphterie Fermoserum
Münch. Med. Wschr. 26, 696 (1940)

2. Barandu, S.: Die Gammaglobulintherapie.
Chemische, immunologische und klinische Grundlagen
Bibl. haemat. Nr. 17, Karger-Verlag Basel (1964)

3. Dreischulter, B., Mayer, K.H.: Die homologe Antikörpertherapie bei chirurgischen Patienten
Med. Welt 22, 1320 (1971)

4. Dusswald, K.H., Ring, J., Schildberg, F.W., Brendel, W.: Verhalten von IgG, IgA und IgM bei aseptischen und septischen postoperativen Verläufen
Lgb. Arch. Chir. (Suppl.) Chir. Forum 68 (1976)

5. Dusswald, K.H., Ring, J.: Immunglobuline zur Frühtherapie von postoperativen Infektionen bei Risikopatienten. Ergebnisse einer kontrollierten Studie.
In: Immunglobulintherapie, Hrsg. H. Deicher und I. Stroehmann, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 126 (1980)

6. Eckert, P., Eichfuß, H.P.: Peritonitis
Thieme Verlag Stuttgart (1978)

7. Eckert, P., Schneider, M., Naber, M.: Beitrag zur Effektivität der Immunglobuline bei der experimentellen Peritonitis
Lgb. Arch. Chir. 351, 63 (1980)

8. Ewald, R.W.: Prophylaxe und Therapie mit i.v. applizierbaren Immunglobulinen: Indikation Pharmazeutische Zeitung 124, 847 (1979)

9. Gaebel, G., Bähr, R., Hopt, U.: Immunglobulinsubstitution zur Verhütung postoperativer Komplikationen Therapiewoche 52, 8656 (1981)

10. Gierhake, F.W., Heide, K., Schwick, H.G.: Immunologie chirurgischer Infektionen Therapiewoche 1931, 2 (1973)

11. Gierhake, F.W., Plock-Kömnick, D., Torrau, E., Heide, K., Schaper, G.: Postoperative Verminderung der Immunglobuline und des Komplements und ihre mögliche Bedeutung für infektiöse Komplikationen Lgb. Arch. Chir. (Suppl.) Chir. Forum 385 (1973)

12. Gierhake, F.W., Johannsen, R., Stöcker, R., Richmeyer, L., Ebert, K.P., Meyer-Hoepfel, W., Meyer-Hoepfel, J.: Immunsuppression. Wirkung bei Operationen und Möglichkeiten ihrer Begrenzung Immun. Infekt 3, 119 (1975)

13. Haranaka, K., Sugane, K., Mashimo, K.: Immunglobulines J. Exp. Med. 45, 207 (1975)

14. Hofstaetter, T., Brammsen, H., Gronski, P., Sedlacek, H.H., Seiler, F.R.: Activation of human neutrophiles by immune complexes and IgG aggregates Immunbiology 159, 117 (1981)

15. Israel, E.D., Nisli, G., Parashevas, F., Israel, L.G.: Platelet Fc receptor as a mechanism for Ag - Ab complex - induced plateled injury Thromb. Haemostas. 29, 434 (1973)

16. Kröger, W.: Einsatz von Gamma-Venin bei bedrohlichen postoperativen Zuständen
Die gelben Hefte XIV, 1, 31 (1974)

17. Kummer, D., Gaebel, G.: Immunglobulintherapie postoperativer Infektionen bei Risikopatienten
Die gelben Hefte XVIII, 2, 83 (1978)

18. Lindenschmidt, Th.O., Erdmann, K.: Die Bedeutung des Antikörpermangelsyndroms für die Chirurgie
Lgb. Arch. Klin. Chir. 299, 244 (1962)

19. Probst, M., Fabian, W.: Zum Einsatz von Immunglobulinen als Frühtherapie nach Rektumexstirpation
Münchner Med. Wochenschrift 38, 1227 (1979)

20. Probst, M., Fabian, W.: Die Frühtherapie mit Immunglobulinen nach großen abdominalchirurgischen Eingriff
Lgb. Arch. Chir. 331, 85 (1980)

21. Schmidt, H.: Fermo-Serum: Über ein neues Reinigungs- und Konzentrationsverfahren für Sera zur Versorgung der Serumkrankheit
Behringwerke - Merkblätter Nr. 9 (1939)

22. Schultze, H.W., Schwick, H.G.: Über neue Möglichkeiten intravenöser Gammaglobulinapplikation
Dtsch. Med. Wschr. 87, 1643 (1962)

23. Sedlacek, H.H., Seiler, F.R.: Zur Frage der Pathogenität von Immunkomplexen und der intravenösen klinischen Anwendung von IgG und enzymatisch behandelten IgG-Präparationen
In: 7 S-Immunglobuline zur intravenösen Anwendung. Beiträge zur Infusionstherapie und klinischen Ernährung. Karger Verlag Basel 1982)

24. Seiler, F.R.: Struktur und Funktion von Immunglobulinen. In: 7 S-Immunglobuline zur intravenösen Anwendung. Beiträge zur Infusionstherapie und klinischen Ernährung.
Karger Verlag Basel (1982)

25. Spiess, H., Steher, K.: Indikation und Anwendung von Gammaglobulinen.
Dtsch. Med. Wschr. 94, 282 (1969)

26. Stephan, W.: Intravenöse Immunglobuline. Proteinchemische und immunbiologische Charakterisierung der verschiedenen Präparatetypen
Drug. Res. 30, 116 (1979)

27. Stübner, S., Dethlefsen, H., Wittmann, D.H.: Verteilung von pepsinbehandelten Human-Immunglobulinen in Serum und Peritonealexsudat bei diffuser Peritonitis
Die gelben Hefte XXI, Heft 1, 21 (1981)

28. Urbaschek, B.: Zur pathophysiologischen Bedeutung der Endotoxine
Fortschr. Med. 93, 22 (1975)

29. Waldmann, T.A., Stober, W.: Metabolism of immunoglobulines
Progr. Allergy 13, 1 (1969)

30. Walton, B.: Effects of anaesthesia and surgery on immune status
Br. J. Anaesth. 51, 37 (1979)

31. Weißbarth, E., Sedlacek, H.H., Seiler, F.R., Fricke, M., Deicher, H.: Release of ^{3}H-serotonin and endogenous ß-thromboglobuline from platelets by immune complexes
Behring Inst. Mitt. 64, 121 (1979)

LEBENSLAUF

Am 25.6.1947 wurde ich als Sohn des Oberregierungsveterinärrats Dr. Eduard Lorber und seiner Ehefrau Erna, geb. Guschl in Öhringen/Hohenlohekreis geboren.
Nach dem Abitur, das ich 1968 im Hohenlohe-Gymnasium in Öhringen ablegte, studierte ich zunächst Jura in Tübingen.
Nach Absolvieren des Wehrdienstes begann ich im Jahre 1974 mit dem Studium der Medizin, das ich am 4.5.1981 in Tübingen mit dem mündlichen Teil des Dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung erfolgreich beendete.
Seit Januar 1982 bin ich als wissenschaftlicher Angestellter an der Chirurgischen Universitätsklinik in Tübingen in der Facharztausbildung.